

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

PCT

ORGANISATION INTERNATIONALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



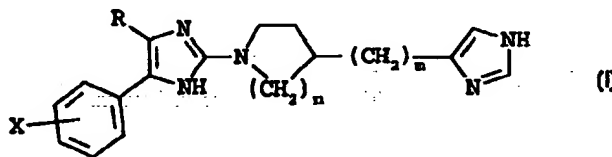
DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 403/14, 401/14, A61K 31/445, 31/415</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 99/31089</b> (43) Date de publication internationale: 24 juin 1999 (24.06.99)
--	-----------	---

<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/02677</p> <p>(22) Date de dépôt international: 10 décembre 1998 (10.12.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/15747 12 décembre 1997 (12.12.97) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): JEGHAM, Samir [TN/FR]; 65, rue du Lieutenant Colonel Prudhon, F-95100 Argenteuil (FR). SAADY, Mourad [FR/FR]; 8, rue Henri Dunant, F-92500 Rueil Malmaison (FR). YAICHE, Philippe [FR/FR]; 50, rue Botzaris, F-75019 Paris (FR). HORTER, Laurence [FR/FR]; 4, rue Halifax, F-94340 Joinville le Pont (FR).</p> <p>(74) Mandataire: LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>
---	---

(54) Title: 1-(1H-IMIDAZOL-2-YL)PYRROLIDINE AND 1-(1H-IMIDAZOL-2-YL)PIPERIDINE) DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC APPLICATION

(54) Titre: DERIVES DE 1-(1H-IMIDAZOL-2-YL)PYRROLIDINES ET 1-(1H-IMIDAZOL-2-YL)PIPERIDINES), LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract

The invention concerns a compound of general formula (I) in which: R represents a hydrogen atom or a phenyl group optionally substituted by a halogen atom or a methyl, methoxy, trifluoromethyl or nitro group; X represents a hydrogen or halogen atom or a methyl, methoxy, trifluoromethyl or nitro group; n is equal to 1 or 2, and m is equal to 0 or 1. Said compound is applicable in therapeutics.

(57) Abrégé

Composé de formule générale (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou nitro, X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou nitro, n est égal à 1 ou à 2, et m est égal à 0 ou à 1. Application en thérapeutique.

068 669 / 00

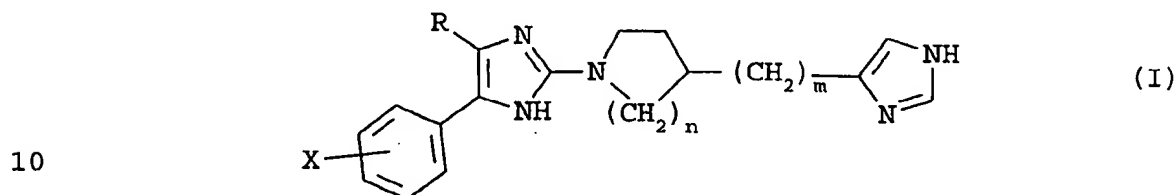
# UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

Dérivés de 1-(1H-imidazol-2-yl)pyrrolidines et 1-(1H-imidazol-2-yl)pipéridines, leur préparation et leur application en thérapeutique.

- 5 Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I)



dans laquelle

- R représente un atome d'hydrogène ou un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou nitro,
- 15 X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou nitro,
- n est égal à 1 ou à 2, et
- m est égal à 0 ou à 1.

20

Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides.

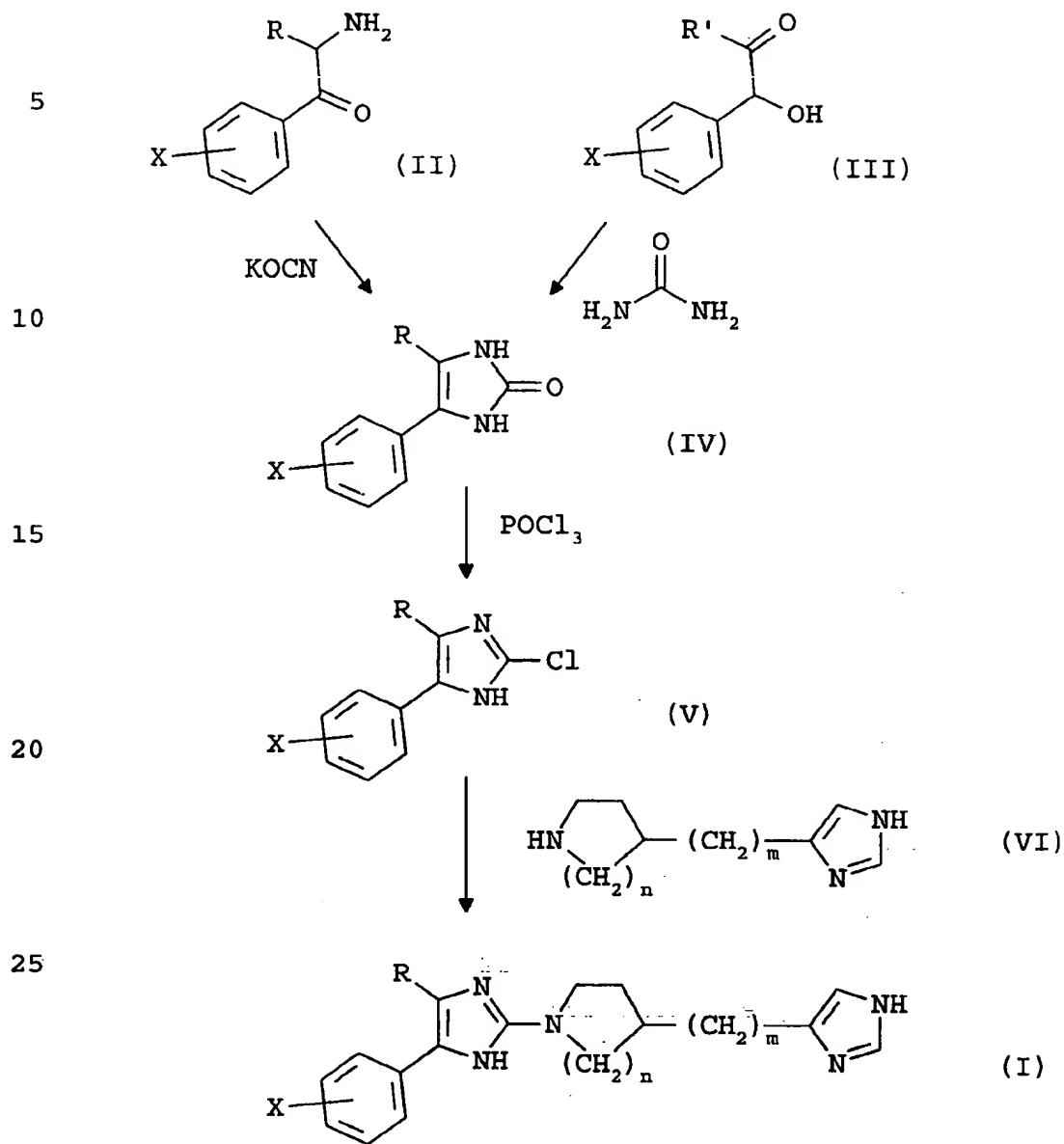
- Par ailleurs, lorsque n=1, ils contiennent un atome de carbone asymétrique et peuvent donc se présenter sous forme d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères ; toutes ces formes font partie de l'invention.
- 25

- Conformément à l'invention, on prépare les composés de formule générale (I) par un procédé illustré par le schéma qui suit.
- 30

On prépare d'abord un composé de formule générale (IV)

- soit à partir d'un composé de formule générale (II), dans laquelle R et X sont tels que définis ci-dessus, par réaction avec le cyanate de potassium, selon la méthode décrite dans
- 35 *Arzneim. Forsch.* (1992) 42 (I) N°5 592-594,
- soit à partir d'un composé de formule générale (III), dans laquelle R' représente un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe méthyle, méthoxy,

## Schéma



trifluorométhyle ou nitro, et X est tel que défini ci-dessus, par réaction avec l'urée, selon la méthode décrite dans *Organic Synthesis Coll.* II 231.

On traite ensuite le composé de formule générale (IV) avec l'oxychlorure de phosphore au reflux pour obtenir un composé de formule générale (V), que l'on fait réagir avec un composé de formule générale (VI), dans laquelle n et m sont tels que définis ci-dessus, dans un solvant protique polaire tel que

le 3-méthylbutanol, à une température de 160 à 185°C.

Les composés de formule générale (II) sont disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés par des méthodes  
5 analogues à celle décrite dans *Arzneim. Forsch.* (1992) 42 (I) N°5 592-594.

Les composés de formule générale (III) sont disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés par des méthodes  
10 analogues à celles décrites dans *Organic Reactions* vol IV 280 et *J. Org. Chem.* (1993) 58 2889.

Le 4-(pyrrolidin-3-yl)-1H-imidazole (formule générale (VI) avec n=1 et m=0) est décrit dans *J. Med. Chem.* (1995) 38  
15 1593\_1599.

Le 4-[(pyrrolidin-3-yl)méthyl]-1H-imidazole (formule générale (VI) avec n=1 et m=1) est décrit dans le brevet US-5.463.074. La 4-(1H-imidazol-5-yl)pipéridine (formule générale (VI) avec n=2 et m=0) est décrite dans *Arch. Pharm.* (1973) 306 934,  
20 dans *J. Med. Chem.* (1995) 38 3342-3350 et dans la demande de brevet EP-0507650.

la 4-[(1H-imidazol-5-yl)méthyl]pipéridine (formule générale (VI) avec n=2 et m=1) est décrite dans *J. Med. Chem.* (1994) 37 332-333.

25

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. confirment les structures des composés obtenus.

30 Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau 1 donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "\_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ;  
35 il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N°1).

Chlorhydrate de 1-(4,5-diphényl-1H-imidazol-2-yl)-4-(1H-imidazol-4-yl)pipéridine (2:1).

## 5 1.1. 4,5-Diphényl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one.

Dans un ballon de 2 l on prépare une suspension de 106 g (0,5 mole) de (+)-2-hydroxy-1,2-diphényléthanone et 55 g (0,9 mole) d'urée dans 400 ml d'acide acétique, et on la chauffe au reflux pendant 10 h.

- 10 On collecte le précipité par filtration, on le lave à l'éther diéthylique, à l'acide acétique et à l'eau, et on le sèche sous pression réduite. On obtient 70 g de solide blanc.  
Point de fusion : 318-320°C.

## 15 1.2. 2-Chloro-4,5-diphényl-1H-imidazole.

Dans un ballon de 2 l on introduit une suspension de 70 g (0,296 mole) de 4,5-diphényl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one dans 350 ml d'oxychlorure de phosphore, on la chauffe graduellement jusqu'à 135°C et on maintient cette température pendant 9 h.

- 20 On évapore l'excès d'oxychlorure de phosphore sous pression réduite, on verse l'huile résiduelle dans de l'eau glacée, on alcalinise le mélange par addition d'hydroxyde d'ammonium, on collecte le précipité par filtration et on le sèche. On  
25 obtient 75 g de solide beige.  
Point de fusion : 225-226°C.

## 1.3. Chlorhydrate de 1-(4,5-diphényl-1H-imidazol-2-yl)-4-(1H-imidazol-4-yl)pipéridine (2:1).

- 30 Dans un ballon de 100 ml on prépare une suspension de 1,54 g (10,2 mmoles) de 4-(1H-imidazol-5-yl)pipéridine et 1,30 g (5,1 mmoles) de 2-chloro-4,5-diphényl-1H-imidazole dans 0,5 ml de 3-méthylbutanol et on la chauffe à 185°C pendant 14 h.
- 35 On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 90/10/1 de dichlorométhane, méthanol et ammoniac.
- Après traitement de la base purifiée avec deux équivalents

d'acide chlorhydrique dans l'éthanol on obtient 1,2 g de dichlorhydrate.

Point de fusion : 267°C.

5 Exemple 2 (Composé N°2).

Chlorhydrate de 1-[4,5-bis(4-méthoxyphényl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(1H-imidazol-4-yl)pipéridine (2:1).

10 2.1. 4,5-Bis(4-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one.

A partir de 2-hydroxy-1,2-bis(4-méthoxyphényl)éthanone, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.1, on obtient le composé désiré.

Point de fusion : 310-312°C.

15

2.2. 4,5-Bis(4-méthoxyphényl)-2-chloro-1H-imidazole.

A partir de la 4,5-bis(4-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.2, on obtient le composé désiré.

20 Point de fusion : 140-145°C.

2.3. Chlorhydrate de 1-[4,5-bis(4-méthoxyphényl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(1H-imidazol-4-yl)pipéridine (2:1).

25 A partir du 4,5-bis(4-méthoxyphényl)-2-chloro-1H-imidazole, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.3, on obtient le composé désiré.

Point de fusion : 245-250°C.

Exemple 3 (Composé N°3).

30 Chlorhydrate de 1-[4,5-bis(4-chlorophényl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(1H-imidazol-4-yl)pipéridine (2:1).

3.1. 4,5-bis(4-chlorophényl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one.

35 A partir de 1,2-bis(4-chlorophényl)-2-hydroxyéthanone, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.1, on obtient le composé désiré.

Point de fusion : 320-322°C.



3.2. 4,5-Bis(4-chlorophényl)-2-chloro-1*H*-imidazole.

A partir de 4,5-bis(4-chlorophényl)-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-one, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.2, on obtient le composé désiré.

5 Point de fusion : 215-220°C.

3.3. Chlorhydrate de 1-[4,5-bis(4-chlorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-(1*H*-imidazol-4-yl)pipéridine (2:1).

10 A partir du 4,5-bis(4-chlorophényl)-2-chloro-1*H*-imidazole, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.3, on obtient le composé désiré.

Point de fusion : 221-223°C.

Exemple 4 (Composé N°4).

15 Chlorhydrate de 1-[4,5-bis(4-méthylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-(1*H*-imidazol-4-yl)pipéridine (2:1).

4.1. 4,5-Bis(4-méthylphényl)-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-one.

20 A partir de 1,2-bis(4-méthylphényl)-2-hydroxyéthanone, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.1, on obtient le composé désiré.

Point de fusion : 315-320°C.

4.2. 4,5-Bis(4-méthylphényl)-2-chloro-1*H*-imidazole.

25 A partir de la 4,5-bis(4-méthylphényl)-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-one, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.2, on obtient le composé désiré.

Point de fusion : 165-168°C.

30 4.3. Chlorhydrate de 1-[4,5-bis(4-méthylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-(1*H*-imidazol-4-yl)pipéridine (2:1).

A partir du 2-chloro-4,5-bis(4-méthylphényl)-1*H*-imidazole, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.3, on obtient le composé désiré.

35 Point de fusion : 260°C.

Exemple 5 (Composé N°5).

Chlorhydrate de 1-[4-(4-chlorophényl)-5-phényl-1*H*-imidazol-2-yl]-4-(1*H*-imidazol-4-yl)pipéridine (2:1).

- 5 5.1. 4-(4-chlorophényl)-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-one.

A partir de (±) 1-(4-chlorophényl)-2-hydroxy-2-phényl-éthanone, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.1, on obtient le composé désiré.

- 10 Point de fusion : 330-335°C.

- 5.2. 2-Chloro-4-(4-méthylphényl)-5-phényl-1*H*-imidazole.

A partir de la 4-(4-chlorophényl)-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-one, et en opérant comme décrit dans l'exemple

- 15 1.2, on obtient le composé désiré.

Point de fusion : 120-130°C.

- 5.3. Chlorhydrate de 1-[4-(4-chlorophényl)-5-phényl-1*H*-imidazol-2-yl]-4-(1*H*-imidazol-4-yl)pipéridine (2:1).

- 20 A partir du 2-Chloro-4-(4-chlorophényl)-5-phényl-1*H*-imidazole, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.3, on obtient le composé désiré.

Point de fusion : 215°C.

25

Exemple 6 (Composé N°6).

Chlorhydrate de 1-[4,5-bis[4-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl]-4-(1*H*-imidazol-4-yl)pipéridine (2:1).

30

- 6.1. 4,5-Bis[(4-trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-one.

A partir de 1,2-bis[(4-trifluorométhyl)phényl]-2-hydroxy-éthanone, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.1, on obtient le composé désiré.

35

Point de fusion : 213°C.

6.2. 4,5-Bis[4-(trifluorométhyl)phényl]-2-chloro-1H-imidazole.

A partir de la 4,5-bis[(4-trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.2, on obtient le composé désiré.

Point de fusion : 172-176°C.

6.3. Chlorhydrate de 1-[4,5-bis[4-(trifluorométhyl)phényl]-1H-imidazol-2-yl]-4-(1H-imidazol-4-yl)pipéridine (2:1).

A partir du 4,5-bis[4-(trifluorométhyl)phényl]-2-chloro-1H-imidazole et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.3, on obtient le composé désiré.

Point de fusion : 336°C.

Exemple 7 (Composé N°7).

Chlorhydrate de 4-(1H-imidazol-4-yl)-1-[4-(4-méthoxyphényl)-5-phényl-1H-imidazol-2-yl]pipéridine (2:1).

7.1. 4-(4-Méthoxyphényl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one.

A partir de (±) 2-hydroxy-1-(4-méthoxyphényl)-2-phényl-éthanone, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.1, on obtient le composé désiré.

Point de fusion : 188°C.

7.2. 2-Chloro-4-(4-méthoxyphényl)-5-phényl-1H-imidazole.

A partir de la 4-(4-méthoxyphényl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.2, on obtient le composé désiré.

Point de fusion : 165-167°C.

7.3. Chlorhydrate de 4-(1H-imidazol-4-yl)-1-[4-(4-méthoxyphényl)-5-phényl-1H-imidazol-2-yl]pipéridine (2:1).

A partir du 2-chloro-4-(4-méthoxyphényl)-5-phényl-1H-imidazole, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.3, on obtient le composé désiré.

Point de fusion : 190°C.

Exemple 8 (Composé N°8).

Chlorhydrate de 1-[4-(4-fluorophényl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(1H-imidazol-4-yl)pipéridine (2:1).

- 5 8.1. Chlorhydrate de 2-amino-1-(4-fluorophényl)éthanone (1:1).

Dans un ballon de 500 ml on dissout 20 g (92,15 mmoles) de 2-bromo-1-(4-fluorophényl)éthanone dans 200 ml de chloroforme, on ajoute, par petites portions, 14,21 g (101,36  
10 mmoles) d'hexaméthylène tétramine et on chauffe le mélange entre 70 et 80°C pendant 5 h.

On collecte le précipité par filtration, on le lave avec du chloroforme, on le met en suspension dans 100 ml d'éthanol, on ajoute 100 ml d'acide chlorhydrique concentré et on agite  
15 le mélange à température ambiante pendant 16 h.

On collecte le précipité par filtration, on le lave avec de l'éthanol et on le sèche.

On obtient 17 g de solide blanc.

Point de fusion : 260-263°C.

20

- 8.2. 4-(4-Fluorophényl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one.

Dans un ballon de 500 ml on dissout 17 g (89,65 mmoles) de chlorhydrate de 2-amino-1-(4-fluorophényl)éthanone dans 150 ml d'eau et on chauffe la solution à 80°C pendant 30 min.

- 25 A cette température on ajoute, par petites portions, 8 g (98,62 mmoles) de cyanate de potassium, et on agite le mélange à 80°C pendant 4 h, puis à température ambiante pendant 16 h.

- On collecte le précipité par filtration, on le lave à l'eau,  
30 on le sèche, on le met en suspension dans 100 ml de méthanol et on chauffe au reflux pendant 35 min.

On collecte le précipité par filtration, on le lave avec du méthanol et on le sèche.

On obtient 7,14 g de solide beige.

- 35 Point de fusion : 335-338°C.

- 8.3. 2-Chloro-4-(4-fluorophényl)-1H-imidazole.

Dans un ballon de 500 ml, on met en suspension 6 g (33,7 mmoles) de 4-(4-fluorophényl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one,

dans 200 ml d'oxychlorure de phosphore. On chauffe le mélange graduellement jusqu'à 135°C et on maintient cette température pendant 8 h.

On évapore l'excès d'oxychlorure de phosphore sous pression  
5 réduite, on verse doucement l'huile obtenue dans de l'eau glacée, et on alcalinise par addition d'une solution concentrée d'hydroxyde d'ammonium. On filtre et on sèche le précipité.

On obtient 5 g d'un solide gris.

10 Point de fusion : 198-202°C.

#### 8.4. Chlorhydrate de 1-[4-(4-fluorophényl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(1H-imidazol-4-yl)pipéridine (2:1).

Dans un ballon de 250 ml, on met en suspension 0,63 g (3,21  
15 mmoles) de 2-chloro-4-(4-fluorophényl)-1H-imidazole, et 0,97 g (6,42 mmoles) de 4-(1H-imidazol-4-yl)pipéridine dans 3 ml de 3-méthylbutanol et on chauffe à 160°C pendant 4 h.

On évapore le solvant sous pression réduite, on adsorbe le résidu sur de la silice et on le purifie par chromatographie  
20 sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 90/10/1 de dichlorométhane, méthanol et ammoniac.

On traite le produit purifié par deux équivalents d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

On obtient 1 g de produit sous forme de chlorhydrate.

25 Point de fusion : 295-297°C.

#### Exemple 9 (Composé N°9).

Chlorhydrate de 1-[4-(4-chlorophényl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(1H-imidazol-4-yl)pipéridine (2:1).

30

#### 9.1. 2-Chloro-4-(4-chlorophényl)-1H-imidazole.

A partir de la 4-(4-chlorophényl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.2, on obtient le composé désiré.

35 Point de fusion : 187°C.

#### 9.2. Chlorhydrate de 1-[4-(4-chlorophényl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(1H-imidazol-4-yl)pipéridine (2:1).

A partir du 2-chloro-4-(4-chlorophényl)-imidazole, et en

opérant comme décrit dans l'exemple 1.3, on obtient le composé désiré.

Point de fusion : 285-295°C.

5 Exemple 10 (Composé N°10).

Chlorhydrate de 4-(1H-imidazol-4-yl)-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)pipéridine (1:1).

10.1. 2-Chloro-4-phényl-1H-imidazole.

- 10 A partir de la 4-phényl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.2, on obtient le composé désiré.

Point de fusion : 155-157°C.

- 15 10.2 Chlorhydrate de 4-(1H-imidazol-4-yl)-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)pipéridine (1:1).

A partir du 2-chloro-4-phénylimidazole, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.3, on obtient le composé désiré.

Point de fusion : 327-330°C.

20

Exemple 11 (Composé N° 11)

Chlorhydrate de 4-(1H-imidazol-4-yl)-1-[4-(4-méthoxyphényl)-1H-imidazol-2-yl]pipéridine (2:1).

- 25 11.1. 2-Chloro-4-(4-méthoxyphényl)-1H-imidazole.

A partir de la 4-(4-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.2, on obtient le composé désiré.

Point de fusion : >300°C.

30

11.2 Chlorhydrate de 4-(1H-imidazol-4-yl)-1-[4-(4-méthoxyphényl)-1H-imidazol-2-yl]pipéridine (2:1).

A partir du 2-chloro-4-(4-méthoxyphényl)-1H-imidazole, et en opérant comme décrit dans l'exemple 1.3, on obtient le

- 35 composé désiré.

Point de fusion : 290-292°C.

Exemple 12 (Composé N° 12).

Chlorhydrate de (+)-4,5-bis(4-méthoxyphényl)-2-[3-(1H-imidazol-4-yl)pyrrolidin-1-yl]-1H-imidazole (2:1).

- 5 Dans un ballon de 100 ml on met en suspension 0,54 g (1,9 mmoles) de (+) 3-(1H-imidazol-4-yl)pyrrolidine, et 0,6 g (3,8 mmoles) de 2-chloro-4,5-bis(4-méthoxyphényl)-1H-imidazole dans 4 ml de 3-méthylbutanol et on chauffe à 160°C pendant 14 h.
- 10 On évapore le solvant sous pression réduite, on adsorbe le résidu sur silice et on le purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 90/10/1 de dichlorométhane, méthanol et ammoniac.
- On traite le produit purifié par deux équivalents d'acide
- 15 chlorhydrique dans l'éthanol.
- On obtient 0,35 g de produit sous forme de chlorhydrate.
- Point de fusion : 291-293°C.

Exemple 13 (Composé N°16).

- 20 Chlorhydrate de (+)-4-(4-fluorophényl)-2-[3-(1H-imidazol-4-yl)pyrrolidin-1-yl]-1H-imidazole (2:1).

- A partir de 2-chloro-4-(4-fluorophényl)-1H-imidazole, et en opérant comme décrit dans l'exemple 12, on obtient le composé
- 25 désiré.
- Point de fusion : 309-311°C.

Exemple 14 (Composé N°18).

- Chlorhydrate de 4-[(1H-imidazol-4-yl)méthyl]-1-(4,5-diphényl)-
- 30 1H-imidazol-2-yl)pipéridine (2:1).

- Dans un ballon de 100 ml on met en suspension 2 g (12 mmoles) de 4-[(1H-imidazol-4-yl)méthyl]pipéridine et 1,54 g (6,05 mmoles) de 2-chloro-4,5-diphényl-1H-imidazole dans 4 ml de
- 35 3-méthylbutanol et on chauffe à 185°C pendant 24 h.
- On évapore le solvant sous pression réduite, on adsorbe le résidu sur de la silice et on le purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 90/10/1 de dichlorométhane, méthanol et ammoniac.

On traite le produit purifié par deux équivalents d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

On obtient 1,5 g de produit sous forme de dichlorhydrate.

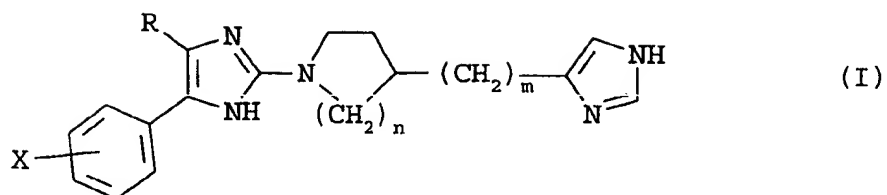
Point de fusion : 198°C.

5

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de l'invention.



Tableau



N°	R	X	n	m	Sel	F (°C)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2	0	HCl 2:1	267
2	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> O	2	0	HCl 2:1	245-250
3	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl	2	0	HCl 2:1	221-223
4	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub>	2	0	HCl 2:1	260
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl	2	0	HCl 2:1	215
6	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CF <sub>3</sub>	2	0	HCl 2:1	336
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> O	2	0	HCl 2:1	190
8	H	4-F	2	0	HCl 2:1 mal 2:1	295-297 226-228
9	H	4-Cl	2	0	HCl 2:1	285-295
10	H	H	2	0	HCl 1:1	327-330
11	H	4-CH <sub>3</sub> O	2	0	HCl 2:1	290-292
12	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> O	1	0	HCl 2:1	291-293
13	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	1	0	HCl 2:1	215
14	H	H	1	0	HCl 2:1	325-327
15	H	4-CH <sub>3</sub> O	1	0	HCl 2:1	327-329
16	H	4-F	1	0	HCl 2:1	309-311
17	H	4-F	2	1	HCl 2:1	329-331
18	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2	1	HCl 2:1	198
19	H	H	2	1	HCl 2:1	349-351

Dans la colonne "Sel", "HCl" désigne un chlorhydrate et "mal" désigne un (Z)-2-butènedioate, ou maléate ; le rapport acide:base est indiqué.

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

- 5 Ainsi ils ont fait l'objet d'une étude *in vitro* quant à leur affinité pour les récepteurs histaminergiques  $H_3$  du cerveau du rat, essentiellement comme décrit par Korte A. et coll., *Biochem. Phys. Res. Commun.* (1990) 168 979-986, et West R. E. et coll., *Mol. Pharmacol.* (1990) 38 610-613.

10

- Des rats mâles Sprague Dawley (OFA, Iffa Credo, France), d'un poids de 250 à 300 g, sont euthanasiés et leur cerveau est prélevé. Les tissus sont homogénéisés à l'aide d'un broyeur Polytron™ (position 7, pendant 20 s) dans 20 volumes de  
15 tampon Tris-HCl (50 mM, pH 7,4 à 22°C). L'homogénat est centrifugé à 1000 g pendant 10 min, puis le surnageant est soumis à une nouvelle centrifugation à 45000 g pendant 20 min à 4°C. Le culot est ensuite lavé par remise en suspension dans du tampon, homogénéisation et centrifugation. Le culot  
20 final est remis en suspension dans le tampon à raison de 100 mg de tissu initial par millilitre, puis réparti en fractions aliquotes de 11 ml, qui sont congelées à -80°C. Le jour de l'expérience, la suspension membranaire (100  $\mu$ l, 300 à 400  $\mu$ g de protéines) est incubée à 30°C pendant 60 min  
25 en présence de 0,5 nM de [ $^3$ H]N<sup>a</sup>-méthylhistamine (activité spécifique 75 à 80 Ci/mmmole, New England Nuclear, Du Pont de Nemours, Boston, USA) dans un volume final de 500  $\mu$ l de tampon Tris-HCl, en présence ou en absence de composé à tester. L'incubation est arrêtée par filtration sur filtres  
30 Whatman GF/B™ préalablement traités à la polyéthylénimine (0,4%). Chaque tube réactionnel est rincé 3 fois avec 4 ml de tampon Tris-HCl froid (0°C). Les filtres sont séchés dans une étuve à 120°C pendant 5 min. La radioactivité retenue sur les filtres est déterminée par scintigraphie liquide. La liaison  
35 non spécifique est déterminée en présence de 10  $\mu$ M de thioperamide, ou N-cyclohexyl-4-(1H-imidazol-4-yl)pipéridine-1-carbothioamide.

Pour chaque concentration de composé étudié, le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de la [ $^3$ H]N<sup>a</sup>-méthyl-

histamine est calculé, puis la concentration  $CI_{50}$  de composé inhibant 50% de la liaison est déterminée.

Les composés de l'invention les plus actifs dans cet essai  
5 ont des  $CI_{50}$  allant de 6 à 50 nM.

Les résultats des essais montrent que les composés de l'invention sont des ligands des récepteurs  $H_3$ .

10 Les récepteurs  $H_3$  sont localisés sur les terminaisons histaminergiques où ils jouent le rôle d'autorécepteurs. L'histamine est le ligand naturel capable de stimuler de façon endogène ces autorécepteurs. Les récepteurs  $H_3$  sont également localisés sur les terminaisons nerveuses, entre  
15 autres, des neurones cholinergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques, où ils jouent le rôle d'hétérorécepteurs.

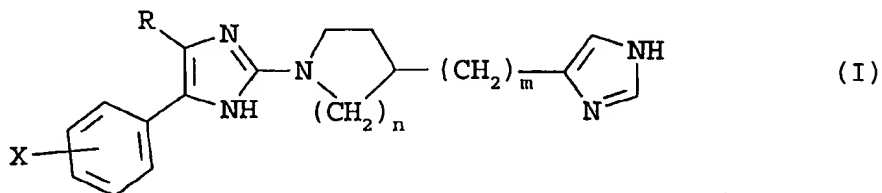
Les composés de l'invention étant des ligands des récepteurs  $H_3$ , ils peuvent être utilisés pour le traitement et la  
20 prévention des maladies liées, directement ou indirectement, à un dysfonctionnement des systèmes histaminergiques centraux et/ou périphériques.

Ainsi ils peuvent être utilisés notamment dans le traitement  
25 des troubles de la mémoire associés au vieillissement, de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson, de la schizophrénie, de la dépression et de l'anxiété, dans le traitement des dysfonctionnement sexuels, des troubles du sommeil, de la migraine, de l'épilepsie, de l'hypertension,  
30 ainsi que dans le traitement des maladies inflammatoires, de l'asthme et de l'allergie.

A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes galéniques, associés à des excipients appropriés, pour  
35 l'administration entérale ou parentérale, par exemple sous forme de comprimés, dragées, gélules, capsules, solutions ou suspensions buvables ou injectables, timbres transdermiques, suppositoires, etc, dosés pour permettre une administration journalière de 0,1 à 50 mg/kg de substance active.

## Revendications

1. Composé, éventuellement sous forme d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères, de formule générale (I)



10 dans laquelle

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou nitro,

15 X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou nitro,

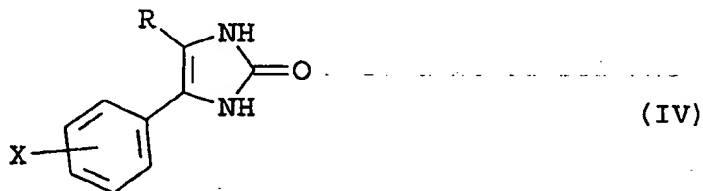
n est égal à 1 ou à 2, et

m est égal à 0 ou à 1,

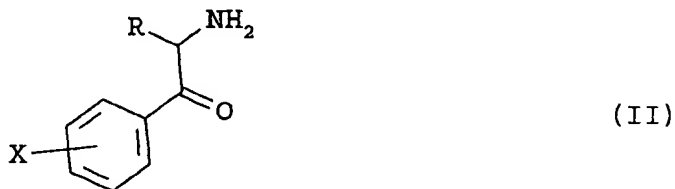
à l'état de base libre ou de sel d'addition à un acide.

20

2. Procédé de préparation de composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare d'abord un composé de formule générale (IV)



- soit à partir d'un composé de formule générale (II)

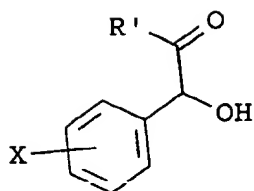


35

dans laquelle R et X sont tels que définis dans la revendication 1, par réaction avec le cyanate de potassium,

- soit à partir d'un composé de formule générale (III)

18

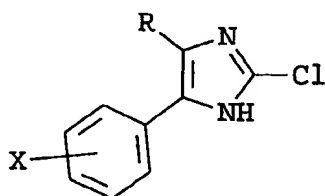


(III)

5

dans laquelle R' représente un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou nitro, et X est tel que défini dans la revendication 1, par réaction avec l'urée, puis on

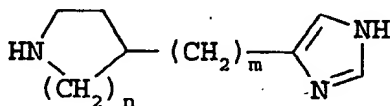
10 traite le composé de formule générale (IV) avec l'oxychlorure de phosphore au reflux pour obtenir un composé de formule générale (V)



(V)

15

que l'on fait réagir avec un composé de formule générale (VI)



(VI)

20

dans laquelle n et m sont tels que définis dans la

25 revendication 1, dans un solvant protique polaire.

3. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon la revendication 1.

30 4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1, associé à un excipient.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In tional Application No

PCT/FR 98/02677

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D403/14 C07D401/14 A61K31/445 A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 197 840 A (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) 15 October 1986 see page 18 - page 22; claims ---	3,4
A	EP 0 507 650 A (SYNTHELABO) 7 October 1992 cited in the application see claims ---	1-4
A	C.ROBIN GANELLIN ET AL: "Design of potent non-thiourea H3-receptor histamine antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 38, no. 17, 1995, pages 3342-3350, XP002074789 WASHINGTON US cited in the application see the whole document ---	1,3,4
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 March 1999

Date of mailing of the international search report

17/03/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Henry, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/02677

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>NENG-YANG SHIH ET AL: "A novel pyrrolidine analog of histamine as a potent, highly selective histamine receptor H3-agonist"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 38, no. 10, 1995, pages 1593-1599, XP002074790 WASHINGTON US cited in the application see the whole document</p> <p>---</p>	1,3,4
A	<p>ROELAND C. VOLLINGA ET AL: "A new potent and selective histamine H3 receptor agonist, 4-(1H-imidazol-4-ylmethyl)piperidine"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 37, no. 3, 1994, pages 332-333, XP002074791 WASHINGTON US cited in the application see the whole document</p> <p>-----</p>	1,3,4

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 98/00677

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0197840	A	NONE	
EP 0507650	A	NONE	



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 98/02577

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 6 C07D403/14 C07D401/14 A61K31/445 A61K31/415		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 197 840 A (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) 15 octobre 1986 voir page 18 - page 22; revendications	3,4
A	EP 0 507 650 A (SYNTHELABO) 7 octobre 1992 cité dans la demande voir revendications	1-4
A	C.ROBIN GANELLIN ET AL: "Design of potent non-thiourea H3-receptor histamine antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 38, no. 17, 1995, pages 3342-3350, XP002074789 WASHINGTON US cité dans la demande voir le document en entier	1,3,4
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <b>9 mars 1999</b>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <b>17/03/1999</b>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  <b>Henry, J</b>

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No

PCT/FR 98/02677

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>NENG-YANG SHIH ET AL: "A novel pyrrolidine analog of histamine as a potent, highly selective histamine receptor H3-agonist"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 38, no. 10, 1995, pages 1593-1599, XP002074790 WASHINGTON US cité dans la demande voir le document en entier</p> <p>---</p>	1,3,4
A	<p>ROELAND C. VOLLINGA ET AL: "A new potent and selective histamine H3 receptor agonist, 4-(1H-imidazol-4-ylmethyl)piperidine"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 37, no. 3, 1994, pages 332-333, XP002074791 WASHINGTON US cité dans la demande voir le document en entier</p> <p>-----</p>	1,3,4

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs au document de recherche et aux brevets

De de Internationale No

PCT/FR 98/02677

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0197840 A		AUCUN	
EP 0507650 A		AUCUN	